

эндотелиальная дисфункция, обусловленная снижением уровня GSH. Поскольку в печени, являющейся главным органом синтеза всего циркулирующего в крови глутатиона, тоже происходит его снижение, то ситуация по мере увеличения длительности воздействия может только усугубиться.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект № Б07К-041).

Литература:

1. Черенкевич С.Н., Мартинович Г.Г., Мартинович И.В. Редокс-свойства клеток: теория и эксперимент. // Матер. межд. конф. «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций». Минск.—2007. —С.307-309.
2. Morrison J., Coleman M., Aunan E., et al. Aging reduces responsiveness to BSO- and heat stress-induced perturbations of glutathione and antioxidant enzymes. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.—2005.—Vol. 289.—P. R1035-1041.
3. Habeeb A.F. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's reagents // Methods Enzymol.—1972.—№25.—P. 457-464.
4. Wolzt M., MacAllister R., Davis D. et al. Biochemical characterization of S-nitrosohemoglobin. Mechanisms underlying synthesis, NO release, and biological activity. // J. Biol. Chem.—1999.—Vol. 274.—P.28983-28990.
5. Bonaventura C., Ferruzzi G., Tesh S., Stevens R.D. Effects of S-nitrosation on oxygen binding by normal and sickle cell hemoglobin. // J. Biol. Chem. —1999.—Vol. 274.—P. 24742-24748.
6. Tejedor C., Lorente J., Delgado M. et al. Interaction between hemoglobin and glutathione in the regulation of blood flow in normal and septic pigs. // Crit. Care Med. 2002.—Vol. 30.—P. 2493-2500.
7. Datta B., Tufnell-Barrett T., Bleasdale R. et al. Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator: a potential role in congestive heart failure. // Circulation.—2004.—Vol. 109.—P. 1339-1342.

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НИТРОПРУССИДА НАТРИЯ

Каравай Т.В., Руткевич С.А., Люзина К.М., Чумак А.Г.

ГУ «Белорусский государственный университет», Беларусь

Эндотелиоциты магистральных, пиальных сосудов, так же как и артерий твердой мозговой оболочки, могут служить одним из тех источников монооксида азота, которые способны увеличить концентрацию NO и его производных в ликворе спинного мозга. Повышение уровня стабильных метаболитов NO на фоне уменьшения концентрации L-аргинина обнаруживается в ликворе после травм, воспалений, при ишемии и болевом синдроме [1-3]. Вполне возможно, что увеличение содержания NO в ликворе служит одним из звеньев дизрегуляции функций висцеральных органов, наблюдаемых при таких событиях. Для

экспериментальной аргументации этого предположения был проведен анализ кратковременных изменений активности симпатических эфферентных волокон в составе ветвей брюшноаортального и краниального брыжеечного сплетений после интратекального введения донора монооксида азота.

Материал и методы исследований. Опыты проведены на 18 взрослых крысах, находящихся под тиопенталовым наркозом, 70 мг/кг. У всех животных для открытия доступа к нервам и органам брюшной полости производилась лапаротомия. Регистрирующие биполярные подвесные электроды из хлорированного серебра располагались на толстых ветвях брюшно-аортального сплетения и краниальных брыжеечных нервах, после чего покрывались вазелиновым маслом. Контролировалась глубокая температура тела с помощью электронного термометра и состояние животных (частота и глубина дыхания, ЭКГ, регистрируемая во втором стандартном отведении). Интратекальные (Th8-Th10) инъекции раствора нитропруссиды натрия (Sigma) осуществляли с помощью микрошприца. Контрольный раствор нитропруссиды натрия готовили путем выдерживания его на ярком освещении в течение суток [4].

Обработка зарегистрированных электрических сигналов выполнялась на стандартной компьютеризированной электрофизиологической установке с использованием программы, разработанной в Институте физиологии НАН Беларуси [5]. Данные обработаны статистически с помощью компьютерной программы «Origin 5.0» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и обсуждение. В опытах обнаружено, что введение под оболочки спинного мозга нитропруссиды натрия в концентрациях 1×10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} Моль в спинномозговой жидкости объемом 0,1 мл сопровождалось усилением тонической активности нервов брюшноаортального и краниального брыжеечного сплетения на 2-3 минуте после введения препарата. Частота импульсации в брюшноаортальном нерве увеличивалась на пике реакции на $14 \pm 4\%$, $28 \pm 6\%$ и $48 \pm 14\%$ соответственно с увеличением концентрации препарата ($P < 0,05$).

Частота сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем (313 ± 28 уд/мин) увеличивалась со 2 по 6 минуты после инъекции донора монооксида азота и достигала 333 ± 31 уд/мин. Тахикардия сменялась брадикардией к 10 минуте (до 302 ± 24 уд/мин), которая к 20-ой минуте достигала фоновых величин. Эффект введения NO был однонаправленным для тонических и фазических симпатических эфферентных единиц, однако, для последних был выражен слабее.

В контрольной серии опытов установлено, что интратекальное (на уровне сегментов Th8-Th10) введение инактивированного нитропруссиды натрия или искусственной спинномозговой жидкости (0,1 мл) не приводило к заметным изменениям тонической активности брыжеечного

нерва и сократительной активности тощей кишки. Частота основного электрического ритма гладких мышц тощей кишки не менялась достоверно ($0,76 \pm 0,06$ при фоне $0,75 \pm 0,05$ волн в с, интеграл амплитуды и длительности – «площадь» от 1384 ± 165 маш. ед. до 1315 ± 108 , $P \leq 0,05$).

Интратекальное введение донора NO в дозах от 10^{-3} до 10^{-6} М сопровождалось уменьшением тонической активности брыжеечного нерва, следующим за симпатовозбуждающим эффектом. Последний был максимальным при применении концентрации SNP 10^{-5} М к 3-5 минуте, и увеличение эфферентной активности нерва составило $39,43 \pm 2,75$ имп/с, против фоновой, державшейся на уровне $32,44 \pm 0,47$ ($P \leq 0,05$). Симпатовозбуждающий эффект продолжался не более 8 минут. После 13 минуты активность брыжеечного нерва уменьшалась до $23,56 \pm 1,02$. В течение последующих 15-20 минут тоническая активность симпатического нерва восстанавливалась до уровня фона.

Повышение содержания монооксида азота в ликворе влекло за собой также появление в электромиоэнтерограмме потенциалов действия гладких мышц, сопровождаемых сокращениями петли тощей кишки, что доказывает моторный эффект в этих условиях. Частота суммарных потенциалов действия, составлявшая в фоне $0,76 \pm 0,06$, к 5 минуте максимально увеличилась до $1,57 \pm 0,37$ ($P \leq 0,05$) при применении концентрации нитропруссиды, равной 10^{-5} М. Амплитуда же и площадь медленных волн базального ритма тощей кишки после введения нитропруссиды в ликвор спинного мозга уменьшалась от 1384 ± 165 маш. ед. в фоне до 778 ± 162 маш. ед. ($P \leq 0,05$). Данные этих серий свидетельствуют о том, что усиление симпатической активности, вызванное повышением концентрации NO в ликворе, сочетается с усилением «пиковой» моторной активности тощей кишки, но ослаблением ее медленноволновой составляющей. Если угнетение спайковой активности гладких миоцитов на фоне усиления эфферентной симпатической импульсации хорошо укладывается в парадигму тормозного влияния симпатической нервной системы на моторику кишки, то ослабление интенсивности базального ритма требует дополнительных объяснений.

При введении доноров непосредственно в ликвор нельзя исключить прямое действие монооксида азота на нервные проводники в составе вентральных и дорсальных корешков, «открытых» влияниям со стороны жидких сред мозга. Вполне логичным выглядит допущение, согласно которому действие монооксида азота на рецепторные окончания, на проводниковую часть афферентных волокон или на пресинаптические терминалы в вершине дорсального рога может оказаться разным. Прежде всего, из-за различий фенотипа белковых рецепторов и ионных каналов в аксоне, его воспринимающей или осуществляющей выпуск медиатора области. В специальных опытах нами получены данные, согласно которым

проводниковая часть афферентов седалищного нерва крысы обратимо ингибируется при аппликации высоких (около 10^{-4} М) концентраций нитропруссид натрия, при возбуждающем его действии в тех же количествах на рецепторную область аксонов [6], что доказывает правоту такого предположения.

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что доноры монооксида азота в физиологических концентрациях, введенные в ликвор спинного мозга, способны эффективно изменять функции висцеральных органов, так или иначе, модифицируя паттерн симпатической эфферентной импульсации в вегетативных нервах. Следовательно, при повышении концентрации монооксида азота в цереброспинальной жидкости при различных функциональных состояниях организма возможны дизрегуляторные воздействия на висцеральную сферу. Эндотелиоцитам пилальных сосудов спинного мозга, либо твердой мозговой оболочки при этом может принадлежать решающая роль, поскольку эндотелиальные клетки являются постоянно действующим источником NO в ликворе [1-3].

Литература:

1. Pluta R.M. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH // *Neurol Res.* — 2006. Oct;28(7):730-737.
2. Alexander G.M., Perreault M.J., Reichenberger E.R., Schwartzman R.J. Changes in immune and glial markers in the CSF of patients with Complex Regional Pain Syndrome // *Brain Behav Immun.* — 2007. Jul;21(5):668-676.
3. Pérez-Neri I., Castro E., Montes S., Boll M.C., Barges-Coll J., Soto-Hernández J.L., Ríos C. Arginine, citrulline and nitrate concentrations in the cerebrospinal fluid from patients with acute hydrocephalus // *J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* — 2007 May 15;851(1-2):250-256.
4. Чумак А.Г., Солтанов В.В., Кульчицкий В.А. Нейронные сети, контролирующие висцеральные ноцицептивные рефлексы, находятся под постоянным модулирующим влиянием дыхательного центра // *Современные проблемы физиологии вегетативных функций: сборник научных статей, посвященный 75-летию Н.А.Меркуловой.* Самарский университет. — Самара. — 2001. — С. 81-97.
5. Солтанов В.В., Бурко В.Е. Компьютерные программы обработки электрофизиологических данных // *Новости медико-биологических наук.* — 2005. — №1. — С.90-96.
6. Чумак А.Г., Солтанов В.В. Угнетение проведения возбуждения в афферентных волокнах вегетативных и соматических нервов под влиянием нитропруссид натрия // *Сб. статей участников Международной конференции, посвященной 100-летию присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии.* — Минск, «Бизнесофсет» — 2004. С408-410.